



Informationsmaterial till hälso- och sjukvårdspersonal för att beskriva förekomsten av ectopisk graviditet samt hur man kan särskilja mellan olika hormonspiraler (intrauterina inlägg med levonorgestrel) från Bayer.

Denna broschyr ger information om ectopisk graviditet i samband med användning av hormonspiraler från Bayer innehållande levonorgestrel. För att minska risken för förväxling beskrivs också skillnaderna mellan de tre olika hormonspiralerna.

Avsnitt:

1. Ektopisk graviditet
 - a. Förekomst
 - b. Tecken och symtom
 - c. Riskfaktorer
 - d. En ectopisk graviditets påverkan på framtida fertilitet
 - e. Ektopisk graviditet och preventivmedelsrådgivning
2. Differentiering mellan Mirena®, Kyleena® och Jaydess®▼*
 - a. Godkända indikationer och behandlingstid
 - b. Läkemedelsform och frisättningshastighet
 - c. Fysiskt utseende
 - d. Röntgen- och ultraljudsbilder

Innan du sätter in en hormonspiral från Bayer ska patientinformationen i förpackningen ges till kvinnan för henne att läsa.

1. Ektopisk graviditet hos kvinnor som använder hormonspiral

a. Förekomst

Det totala antalet observerade ectopiska graviditeter hos kvinnor som använder hormonspiral är lågt, eftersom det är en mycket effektiv preventivmetod. Om en kvinna trots hormonspiral blir gravid är risken att den graviditeten är ectopisk upp till 50 %.

Mirena:

I studier med Mirena för indikationen antikonception var 1-årigt Pearl Index 0,21 [95% KI (0,08; 0,45)] och det kumulativa graviditetstalet cirka 0,7 % efter 5 år [95% KI (0,37; 1,33)]. Vid användning av Mirena under år 6 till 8 var Pearl Index 0,28 [95% KI (0,03; 1,00)]. Förekomsten av ectopisk graviditet var cirka 0,1 per 100 kvinnoår.

Jaydess:

I studier med Jaydess var 1-årigt Pearl Index 0,41 [95 % KI (0,13 - 0,96)] och 3-årigt Pearl Index var 0,33 [95 % KI (0,16 - 0,60)]. Graviditetstalet var cirka 0,4 % efter 1 år och det kumulativa graviditetstalet cirka 0,9 % efter 3 år. Förekomsten av ectopisk graviditet var 0,11 per 100 kvinnoår.

*Jaydess®: ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

Kyleena:

I studier med Kyleena var 1-årigt Pearl Index 0,16 [95 % KI (0,02 – 0,58)] och 5-årigt Pearl Index var 0,29 [95 % KI (0,16 – 0,50)]. Graviditetstalet var cirka 0,2 % efter 1 år och det kumulativa graviditetstalet cirka 1,4 % efter 5 år. Förekomsten av ektopisk graviditet var 0,20 per 100 kvinnoår.

Bakgrundsincidens av ektopisk graviditet:

Studierna om förekomsten av ektopisk graviditet baserad på studiedata från två stora vårddatabaser i USA rapporterar frekvenser av ektopisk graviditet i intervallet 1,7–2,5 %ⁱ av alla graviditeter eller 0,11 – 0,23 per 100 kvinnoår hos kvinnor i åldern 20–39 år i den allmänna befolkningen (inkluderat preventivmedelsanvändare och icke-användare). [ii,iii](#)

b. Tecken och symtom på ektopisk graviditet

Det är viktigt att tecken och symtom på ektopisk graviditet upptäcks så snart som möjligt så att behandling kan ske snabbt. Det är därför viktigt att kvinnan informeras om tecken och symtom på ektopisk graviditet, vilka innefattar: [iv,v](#)

- Ensidig smärta i nedre delen av buken, som kan vara svår eller ihållande. Smärtan kan komma plötsligt och vara stark, eller kan gradvis förvärras över flera dagar
- Blödning från vagina. Blödningen kan skilja sig från det som är förknippat med mensblödningar (t.ex. blodet kan vara mörkare)
- Ihållande blödning som uppträder efter en period med amenorré, särskilt om blödningen är förenad med smärta
- "Normala" symtom på graviditet i kombination med blödning och yrsel
- Smärtutstrålning mot axeln (på grund av att blod läcker in i buken och irriterar diafragma)
- Svår smärta eller kollaps till följd av stor invärtes blödning
- Allmänna symtom: diarré, svimningskänsla eller smärta vid tarmtömning om de uppträder tillsammans med något av de mer specifika symtomen ovan
- Ett positivt graviditetstest.

Vid positivt graviditetstest under användning av en hormonspiral, ska risken för en ektopisk graviditet övervägas, och ytterligare undersökningar göras för att utesluta eller diagnostisera ektopisk graviditet. [i](#)

I ett tidigt skede kan det vara svårt att diagnostisera ektopisk graviditet och en rad undersökningar kan vara nödvändiga. Ektopisk graviditet kan ofta bekräftas med transvaginal ultraljudsundersökning och med ett blodprov för att påvisa β hCG. [vi](#)

c. Riskfaktorer för ektopisk graviditet

Riskfaktorer för ectopisk graviditet innefattar: [vi](#), [vii](#)

- Tidigare ectopisk graviditet
- Ålder (risken ökar med stigande ålder)
- Rökning (risken ökar med stigande konsumtion)
- Tidigare missfall eller inducerad abort (även om en annan studie inte visade något samband, se fotnoten † till tabell 1)
- Tidigare sexuellt överförd sjukdom
- Tidigare tubarkirurgi
- Anamnes med infertilitet
- Flera sexpartners
- Endometrios.

En fall-kontrollstudie för utvärdering av riskfaktorer för ectopisk graviditet utfördes på basis av data från registret över ectopiska graviditeter i Auvergne (Frankrike) och associerade fall-kontrollstudier. [viii](#) Totalt ingick 803 fall av ectopisk graviditet och 1 683 förlossningar i analysen; detta gav tillräcklig styrka i studien (power) för en omfattande undersökning av alla riskfaktorer för ectopisk graviditet. De viktigaste statistiskt signifikanta riskfaktorerna för ectopisk graviditet enligt logistisk regressionsanalys visas i tabell 1.

Tabell 1. Statistiskt signifikanta riskfaktorer för ectopisk graviditet enligt slutlig logistisk regressionsanalys (slumpmässig effektmodell), registret för Auvergne, Frankrike, 1993–2000 [viii](#)

Variabler	Justerad OR	95% KI	p-värde
Kvinnans ålder (år)			
<20	0,6	0,2; 2,1	
20-24	0,9	0,7; 1,3	
25-29	1		0,01
30-34	1,3	1,0; 1,7	
35-39	1,4	1,0; 2,0	
≥40	2,9	1,4; 6,1	
Rökning			
Aldrig	1		<0,001
Tidigare rökare	1,5	1,1; 2,2	

1-9 cigaretter/dag	1,7	1,2; 2,4	
10-19 cigaretter/dag	3,1	2,2; 4,3	
≥20 cigaretter/dag	3,9	2,6; 5,9	
Tidigare spontan abort†			
Ingen	1		0,02
1-2	1,2	0,9; 1,6	
≥3	3,0	1,3; 6,9	
Tidigare inducerad abort			
Ingen	1		0,05
Endast kirurgiskt	1,1	0,8; 1,6	
Medicinsk (medicinsk eller kirurgisk)	2,8	1,1; 7,2	
Tidigare sexuellt överförd sjukdom			
Ingen	1		<0,001
Ja, utom salpingit	1,0	0,8; 1,3	
Ja, med trolig PID‡	2,1	0,8; 5,4	
Ja, med bekräftad PID§	3,4	2,4; 5,0	
Tidigare tubarkirurgi			
Nej	1		<0,001
Ja	4,0	2,6; 6,1	
Tidigare användning av p-piller			
Nej	1		0,03
Ja	0,7	0,5; 1,0	
Anamnes med infertilitet			
Nej	1		<0,001
<1 år	2,1	1,2; 3,6	
1-2 år	2,6	1,6; 4,2	
>2 år	2,7	1,8; 4,2	

Obs! Tabellen visar endast riskfaktorer associerade med en signifikant trend (p-värde) för ektopisk graviditet enligt logistisk regression. Obs! Tidigare ektopisk graviditet och flera sexpartners inkluderades INTE i den slutliga logistiska regressionsanalysen. Univariat analys visade emellertid: För kvinnor med 1 tidigare ektopisk graviditet var det obearbetade OR-värdet=12,5, för kvinnor med ≥ 2 tidigare ektopiska graviditeter var det obearbetade OR-värdet=76,6 ($p < 0,001$ för trenden); för ett livslångt antal sexpartners > 5 var det obearbetade OR-värdet=1,6, för ett livslångt antal sexpartners 2–5 var det obearbetade OR-värdet=1,0 ($p = 0,003$ för trenden).

† I en annan fall-kontrollstudie påvisades inget signifikant samband mellan tidigare spontana aborter och ektopisk graviditet. [viii](#)

‡ Trolig bäckeninfektion associerad med feber, buksmärta och vaginal flytning.

§ Bäckeninfektion bekräftad med laparoskopi och/eller positivt serologiskt test för C. trachomatis.

KI - konfidensintervall

OR - odds ratio

PID - bäckeninfektion

d. En ektopisk graviditets påverkan på framtida fertilitet

En ektopisk graviditet kan leda till skador i eller förlust av ett reproduktionsorgan (t.ex. äggledare) vilket kan påverka kvinnans framtida fertilitet negativt.

e. Ektopisk graviditet och preventivmedelsrådgivning

Vid preventivmedelsrådgivning ska kvinnan informeras om fördelar och risker med alla preventivmetoder, inklusive hormonspiral, för att kunna fatta ett välgrundat beslut. Denna information omfattar rådgivning om den individuella risken för ektopisk graviditet vid användning av hormonspiral. Om kvinnan sedan väljer en hormonspiral ska hon informeras om hur man känner igen tecken och symtom på graviditet och särskilt ektopisk graviditet och om vikten av att snarast kontakta läkare om något av dessa tecken och/eller symtom uppkommer. Hon ska också få information om att snarast kontakta läkare för att utesluta eller diagnostisera ektopisk graviditet, om hon (trots låg sannolikhet) blir gravid under pågående användning av en hormonspiral.

Vid preventivmedelsrådgivning ska läkaren eller barnmorskan bedöma risken för ektopisk graviditet för varje enskild kvinna som överväger att välja en hormonspiral som sin preventivmetod.

2. Skillnader mellan Mirena, Jaydess, och Kyleena

a. Indikation och behandlingstid

- Mirena är godkänd för indikationen antikonception i upp till 8 år. Mirena är också godkänd för indikationen idiopatisk menorrhagi i upp till 5 år. Mirena bör tas ut eller bytas ut om symtom på idiopatisk menorrhagi återkommer. Om symtomen inte återkommit efter 5 års användning, kan fortsatt användning övervägas. Ta ut eller byt ut inlägget senast efter 8 år. Mirena är också godkänd för indikationen skydd mot endometriehyperplasi under pågående substitutionsbehandling med östrogen, i upp till 5 år.
- Jaydess är godkänd för indikationen antikonception i upp till 3 år.
- Kyleena är godkänd för indikationen antikonception i upp till 5 år.

b. Läkemedelsform och frisättningshastighet

- Alla de tre hormonspiralerna är T-formade och placeras i livmoderkaviteten där de kontinuerligt frisätter levonorgestrel. Insättningstekniken är identisk för alla tre inlägg.
- De beräknade genomsnittliga frisättningshastigheterna av levonorgestrel *in vivo* för respektive produkt sammanfattas i tabell 2 nedan:

Tabell 2: Beräknad frisättningshastighet ($\mu\text{g}/\text{day}$) av levonorgestrel *in vivo* för de tre hormonspiralerna

Tid	Mirena	Jaydess	Kyleena
24 dagar efter insättning	21	14	17,5
Vid 2 månader	21	10	15,3
Vid 1 år	19	6	9,8
I slutet av angiven användningsperiod*	7	5	7,4

* För Jaydess 3 år, för Kyleena 5 år och Mirena 8 år (för indikationen antikonception)

c. Utseende

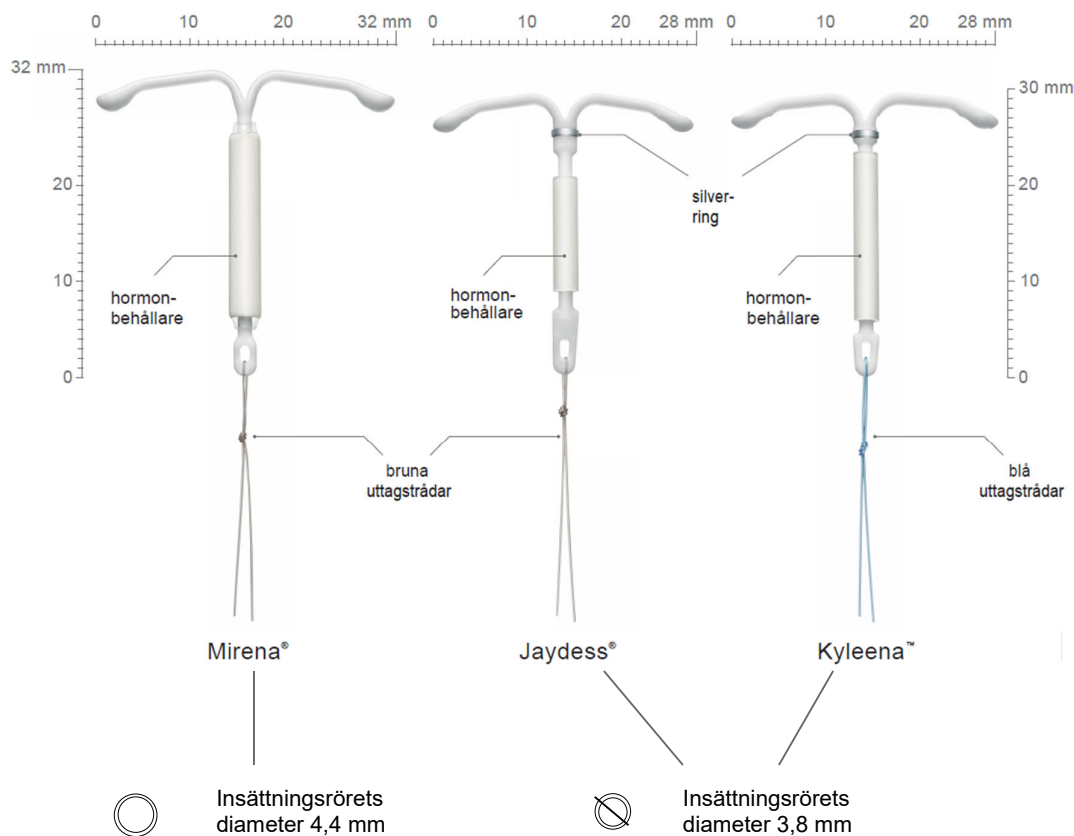


Bild 1: Mirena, Jaydess, och Kyleena.

- Jaydess och Kyleena är visuellt mycket lika. Den övre delen av T-skelettets vertikala stam innehåller en silverring för identifiering med ultraljud, och T-skelettets mått såväl som insättningsrörets diameter är mindre jämfört med Mirena (för dimensioner se bild 1 och tabell 3).

De tydligaste skillnaderna mellan Kyleena och Jaydess är:

- Hormonbehållaren som omsluter T-skelettets stam är längre hos Kyleena än hos Jaydess.
- Jaydess: *Bruna* uttagstrådar är fästade i öglan vid slutet av T-skelettets stam.
- Kyleena: *Blåa* uttagstrådar är fästade i öglan vid slutet av T-skelettets stam.

- Mirena har ingen silverring och T-skelettets mått samt insättningsrörets diameter är större jämfört med Jaydess och Kyleena. *Bruna* uttagstrådar är fästade i öglan vid slutet av T-skelettets stam.

d. Röntgen- och ultraljudsbilder

- T-skelettet hos alla de tre hormonspiralerna innehåller bariumsulfat, vilket gör dem synliga vid röntgenundersökning
- Jaydess och Kyleena kan särskiljas från Mirena genom silverringen, som är synlig vid ultraljudundersökningar
- Det är inte möjligt att via ultraljudsundersökning in situ se skillnad på Jaydess och Kyleena. De kan särskiljas genom att uttagstrådarna som syns vid livmodermunnen (se ovan) har olika färg.



Bild 2: Kyleena – koronalplanet (3D-bild)
Källa: Dr. S. Massimo Lombardo, München

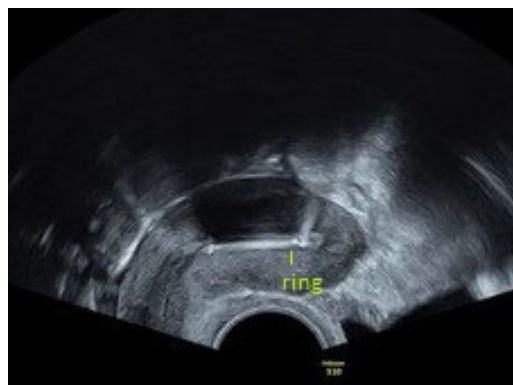


Bild 3: Kyleena – sagittalplanet (2D-bild)
Källa: Dr. S. Massimo Lombardo, München

- Mirena har inte någon silverring



Bild 4: Mirena – koronalplanet (3D-bild)
Källa: Dr. S. Massimo Lombardo, München



Bild 5: Mirena – sagittalplanet (2D-bild)
Källa: Dr. S. Massimo Lombardo, München

Sammanfattning

Mirena kan särskiljas från Jaydess och Kyleena genom en kombination av den bruna färgen på uttagstrådarna och avsaknad av silverring. Mirena kan användas i upp till 8 år vid indikationen antikonception. Mirena kan också användas vid indikationen idiopatisk menorrhagi i upp till 5 år, men om symtomen inte återkommit efter 5 års användning, kan fortsatt användning i upp till 8 år övervägas. Mirena kan också användas vid indikationen skydd mot endometriehyperplasi under pågående substitutionsbehandling med östrogen, i upp till 5 år.

Jaydess kan särskiljas från Mirena och Kyleena genom en kombination av silverringens synlighet vid ultraljud och den bruna färgen på uttagstrådarna. Jaydess kan användas i upp till 3 år vid indikationen antikonception.

Kyleena kan särskiljas från Mirena och Jaydess genom en kombination av silverringens synlighet vid ultraljud och den blåa färgen på uttagstrådarna. Kyleena kan användas i upp till 5 år vid indikationen antikonception.

T-skelettet hos alla tre hormonspiraler innehåller bariumsulfat, vilket gör dem synliga vid röntgenundersökning.

Tabell 3: Översikt över skillnaderna mellan Bayers tre hormonspiraler

	Mirena	Jaydess	Kyleena
Totalt levonorgestrel-innehåll [mg]	52	13,5	19,5
Maximal användningstid [år]	8*	3	5
T-skelettets dimensioner [mm]	32 x 32	28 x 30	28 x 30
Insättningsrörets diameter [mm]	4,40	3,80	3,80
Silverring för förbättrad synlighet på ultraljud	nej	ja	ja
Uttagstrådarnas färg	bruna	bruna	blåa

* För indikationen antikonception.

För differentiering av Mirena, Jaydess och Kyleena från hormonspiraler från andra marknadsföringsinnehavare (MAH), vänligen hänvisa till/se informationen för dessa produkter på företagets hemsida och/eller på Läkemiddelsverkets hemsida (www.lakemedelsverket.se)

ⁱ Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol.* 2005 May;105(5 Pt 1):1052-7

ⁱⁱ Trabert B, Holt VL, Yu O, et al. Population-based ectopic pregnancy trends, 1993-2007. *Am J Prev Med.* 2011 May;40(5):556-60.

ⁱⁱⁱ Trabert B et al: Erratum on Trabert B et al, Population-based ectopic pregnancy trends, 1993-2007. *Am J Prev Med* 2012;42(1):107-108

^{iv} Torpy JM, Burke AE, Golub RM. JAMA patient page. Ectopic pregnancy. *JAMA* 2012;308:829.

^v NHS Choices, Symptoms of Ectopic Pregnancy, 2019. Available at <https://www.nhs.uk/conditions/ectopic-pregnancy/symptoms/> (accessed 15 July 2019)

^{vi} Elson CJ, Salim R, Potdar N, Chetty M, Ross JA, Kirk EJ on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. BJOG 2016;.123:e15–e55

^{vii} Bouyer J, Coste J, Shojaei T et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population based study in France. Am J Epidemiol 2003;157:185–194.

^{viii} Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR et al. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. Fertil Steril 2006;86:36–43.